

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1927

THÈSE

N° 108

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

ASDOLLAH FATHY

Né le 15 Octobre 1896, à Téhéran (Perse)

Médecin-Vétérinaire en Mission d'Etudes en France

Certificat de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Paris

Certificat de Médecine vétérinaire exotique

Assistant au Laboratoire de M. le Professeur Panisset (Ecole d'Alfort)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

Traitement de l'Infection à *Trypanosoma Evansi*

(SURRA)

PAR LE " 309 FOURNEAU " (NAGANOL)

JURY { *Président* : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine,
 { *Assesseurs* : M. PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 M. NICOLAS { d'Alfort.

TOULOUSE

IMPRIMERIE H. CLÉDER

28, Rue de la Pomme

1927

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

ASDOLLAH FATHY

Né le 15 Octobre 1896, à Téhéran (Perse)

Médecin-Vétérinaire en Mission d'Études en France

Certificat de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Paris

Certificat de Médecine vétérinaire exotique

Assistant au Laboratoire de M. le Professeur Panisset (Ecole d'Alfort)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

Traitement de l'Infection à Trypanosoma Evansi

(SURRA)

PAR LE " 309 FOURNEAU " (NAGANOL)

JURY { Président : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine,
Assesseurs : { M. PANISSET { Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 { M. NICOLAS { d'Alfort.

TOULOUSE
IMPRIMERIE H. CLÉDER

28, Rue de la Pomme

1927

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie descriptive des mammifères domestiques.....	BOURDELLE
Physiologie, thérapeutique générale, matière médicale.....	MAIGNON
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie....	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; histoire naturelle médicale.....	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.....	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique.....	MOUSSU
Histologie et embryologie, anatomie pathologique, inspection des denrées alimentaires; autopsies.....	PETIT
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET
Hygiène et agronomie; zootechnie et économie rurale....	DECHAMBRE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER

LEBLOIS

LESBOUYRIES



MM. MONVOISIN

MOUSSU (R.).

VERGE

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

HOMMAGE A SA MAJESTÉ IMPÉRIALE
LE ROI PAHLEVI

*Le pacificateur et l'organisateur de notre
pays, le protecteur des sciences et le réali-
sateur du plus cher de nos aspirations et
de nos rêves.*

A MONSIEUR LE GÉNÉRAL CHEIBANI
Chef de l'Etat Major Général de l'Armée Persane

De qui la droiture, la perspicacité et la profondeur de pensée nous ont toujours servi d'exemple sur le droit chemin de la vie. Sa grande bienveillance nous permet de parachever nos connaissances.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET
Chevalier de la Légion d'Honneur
Membre du Comité des Epizooties
Auditeur au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
Adjoint au Directeur
de l'Enseignement de Médecine Vétérinaire Exotique

A qui nous offrons cette étude, dont il est l'inspirateur, en témoignage de notre profonde reconnaissance pour les précieux conseils qu'il nous a sans cesse prodigués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. NICOLAS
Directeur de l'Ecole d'Alfort
Chevalier de la Légion d'Honneur
Membre de la Société de Biologie

Pour sa bienveillance et pour son bon accueil.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VERGE

Professeur agrégé

En reconnaissance de ses conseils éclairés.

A TOUS NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A MONSIEUR LE COLONEL KONRAD-HILL

Instructeur Suédois au Service de notre Armée

*A qui nous devons la fondation de l'Ecole
Vétérinaire et la propagation de la science
médicale vétérinaire dans notre pays.*

A MONSIEUR LE COLONEL RIAZI

Attaché Militaire et Chef de la Mission Militaire Persane

En remerciement de ses attentions délicates,

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIÉ

Médecin-Chirurgien

*En témoignage de notre sympathie et des
conseils qu'il nous a prodigués.*

A TOUS MES AMIS

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

Traitement de l'Infection à *Trypanosoma Evansi*

(SURRA)

Par le " 309 FOURNEAU " (Nagano)

INTRODUCTION

Quoique la pathologie animale soit très confuse encore en Perse, notre attention, pendant notre séjour à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, s'est trouvée particulièrement attirée sur les affections à trypanosomes, car notre impression est que ces agents jouent un rôle important dans les maladies animales de notre pays. Jusqu'à ce que des études postérieures soient venues le démontrer plus clairement, il en est une en tous cas qui relève, comme l'ont prouvé les vétérinaires anglais, vers 1915, de la présence des trypanosomes dans le sang : c'est le Surra qui frappe les chevaux

dans tout le bassin du golfe Persique. Déjà, d'ailleurs depuis longtemps, l'anglais Lingard avait, avant les constatations de ces dernières années (MM. Laveran et Mesnil, trypanosomes et trypanosomiasés) été frappé de la fréquence de cette maladie chez les animaux, que l'Inde importait à travers les frontières persanes.

Mais, jusque vers 1920, nous n'avions pour lutter contre le Surra et les autres trypanosomiasés qu'un petit nombre de médicaments, plus particulièrement les complexes à base d'arsenic. L'efficacité relative et les dangers de l'emploi de ces produits avaient dû en borner l'usage.

Ce n'est que depuis la découverte d'un véritable trypanocide (le 205 Bayer), que remonte l'espoir d'atteindre les trypanosomes et de vaincre les trypanosomiasés animales. Mais une difficulté surgit ; l'impossibilité de reproduire la formule de ce corps chimique gardée secrète par leurs auteurs. Des recherches poursuivies avec une âpre ténacité à l'Institut Pasteur de Paris, nous donnèrent le 309 Fourneau, qui est l'équivalent thérapeutique du 205 préparé en Allemagne. C'est donc grâce à ces recherches que nous avons pu obtenir des résultats dans la lutte contre les trypanosomiasés.

C'est surtout du Surra et de son agent, *Trypanosoma Evansi*, dont nous parlerons dans ces pages. Nos recherches auraient été poussées plus loin, s'il nous avait été possible de trouver et d'entretenir dans les chenils de l'Ecole d'Alfort, un plus grand nombre d'animaux et de les observer plus longtemps, les ressources matérielles ne l'ont pas permis.

Nous serions ingrat, de finir cette introduction sans exprimer toute notre affectueuse gratitude à M. le Professeur Panisset, il nous a comblé de conseils avec un sens de notre intérêt et une supériorité de vues que nous saurons n'oublier jamais. Notre reconnaissance va également à ses éminents Collègues de l'Ecole d'Alfort, de qui nous avons suivi les leçons avec le plus grand profit.

SURRA

Anglais :
RELAPSING FEVER OF HORSE

Sous le nom de Surra, on connaît une infection onzo-épizootique, déterminée par un protozoaire : *Trypanosoma Evansi*. Elle frappe les animaux domestiques dans tout le sud de l'Asie et, comme les maladies de cette nature, ce n'est que par un intermédiaire qu'elle gagnera un individu sain.

Le mot Surra veut dire fatal ; il est employé depuis longtemps par les indigènes de l'Inde anglaise ; ils l'appliquent à une maladie qui attaque chez eux les chevaux. Ce mal se traduit par de la fièvre, plus ou moins régulière, et par une série d'autres troubles. Un état de cachexie final, sans aucune lésion très caractéristique en soi, termine dramatiquement la scène.

Le Surra, dans les conditions naturelles, frappe non seulement les chevaux mais aussi les bovins, les camélidés et les éléphants ; il fait aussi des victimes parmi les chiens de chasse. Dans les conditions expérimentales, la maladie est transmissible à divers animaux de laboratoire.

L'agent de cette maladie est un flagellé (*Trypanosoma Evansi* ; 25 μ sur 1,5 μ flagelle compris, limites : 18 et 23 μ , partie libre du flagellé 6 μ). Il a été vu, pour la première fois, en 1880, par Griffith-Evans, à Darreh, Ismaïl Khan, en Pundjad, dans le sang des chevaux, des mulets, des bœufs, des chameaux. Evans, le décrivit comme un spirille d'une très grande mobilité ; mais, par la suite, avec Lewis, il reconnut la morphologie du parasite et, à eux deux, ils provoquèrent la maladie expérimentale par inoculation de sang infecté à des animaux sains.

Cinq ans plus tard, J.-H. Steel retrouve, en Birmanie anglaise, un parasite en tout semblable, dans le sang des bêtes de somme ; il lui donne le nom de *Spirochaeta Evansi* et l'inocule, le premier, aux singes et aux chiens. Crookshank reprit et acheva, à Londres, l'étude de cette même question à l'aide d'échantillons de sang qu'Evans lui avait fait tenir. Il avança que l'agent du contage était un hématozoaire, que c'était en outre un flagellé ; et il appela cet agent : *Trypanosoma Evansi*.

C'est aux vétérinaires anglais, comme Vandyke-Carter, Gunn, etc., que l'on doit la suite des expériences entreprises plus tard dans l'Inde ; et, parmi eux, c'est à Lingard que l'on doit les meilleures descriptions.

Il démontra qu'un grand nombre de maladies, connues sous les noms les plus divers, n'étaient rien autre que le Surra.

Mais c'est Rogers qui découvrit le rôle que jouent les insectes pour la dissémination de ce mal (mouches du genre *Tabanus*, *Hæmatopota*, *Stomoxys*). Il faut

s'entendre, il ne s'agit que d'une transmission mécanique.

GRAVITE

Le Surra est une maladie épizootique des plus graves ; les ravages qu'il a causés sont en effet incalculables. Dans les pays contaminés, il a décimé maintes fois des espèces animales en entier, entraîné des crises agricoles, des interruptions de transport, la paralysie de tout travail.

La maladie sévit aux Indes plus remarquablement que dans d'autres contrées ; presque tout le district de Pundjab ainsi que les régions avoisinantes se trouvent contaminées au nord ; au nord-est, la maladie a même gravi les contreforts de l'Himalaya ; et gagné Jalpaigri du Bengale ; presque tout le nord-ouest est frappé, Radjpoutana, principalement ; la tache gagne Heider-Abad et, par Ahmed-Abad, dans l'ouest, la présidence de Bombay. L'Inde du sud demeure presque indemne.

On va retrouver le Surra dans les pays voisins de l'Inde : Ceylan, la Birmanie anglaise et là, dans le Manipour, l'Assam ; il en est ainsi aux frontières de la Chine. Le Surra existe dans les Indes hollandaises ; Sumatra, Java, leur voisinage fut plusieurs fois dévasté. Les Américains le signalent à leur tour, vers 1901, aux Iles Philippines ; les Français, en Indochine. L'année suivante, il prend d'assaut — l'épizootie est redoutable — toute l'Ile Maurice et y jette à bas en deux ans 5.000 bœufs et 4.000 chevaux ; depuis, ses ravages ont continué. Le Siam, la Corée

connaissent les méfaits de la maladie. Dans l'Inde occidentale, il règne de part et d'autre du golfe Persique : Perse, Arabie. On a déjà dit que Lingard avait signalé que les chevaux arrivaient infectés de Perse ; quand les Anglais firent irruption dans la Perse méridionale, au cours de l'année 1915, pour l'organisation de la S.P.R. (police du sud de la Perse), leurs vétérinaires reconnurent vite que les chevaux de cette police à Chiraz et dans les autres contrées méridionales du pays, tombaient sous les coups du Surra.

Partout les saisons chaudes l'aggravent ; mais dans les contrées très boisées envahies par les marécages, la pullulation des taons, des stomoxydes surtout, poussent les ravages à l'extrême, de préférence chez les chevaux, chez les mulets et les chameaux ; les bœufs, les chiens, résistent mieux.

Laveran, Pease, etc., disent que le Mbori et l'El debab des chameaux dans l'Afrique du Nord, seraient l'analogue du Surra ; mais l'infection, apportée de l'Inde, n'a pas quitté le nord du continent africain. A New-York, en 1906, un cas fut observé curieusement chez les zébus importés de l'Inde ; en Australie, l'année suivante, même avatar chez des chameaux, et toujours des chameaux indiens ; sous l'influence de mesures sévères (isolement, abatage, désinfection, etc), ces petites invasions s'arrêtèrent.

Dans tous les lieux la maladie revêt une forme endémique. Elle se manifeste par une fièvre tantôt rémittente et tantôt intermittente, son évolution est plus ou moins grave : des éruptions cutanées urticariennes par leur aspect, des œdèmes apparaissent en différentes régions et des pétéchies se voient sur les

muqueuses. Puis des troubles oculaires apparaissent; le train postérieur se paralyse, cette paralysie annonce les dernières périodes de la maladie. Nous ne citons que les principaux phénomènes. Bien que l'appétit soit conservé, les animaux ont l'aspect triste : ils s'affaiblissent et maigrissent. C'est de l'augmentation de nombre, de l'intensité de la virulence des parasites dans le sérum, où ils arrivent à égaler le chiffre des hématies et d'une trypanotoxine que procèdent les troubles du sang : leucémie, hypoglobulie, etc.

En effet, le corps des trypanosomes, desséché dans le vide sulfurique, fournit une endotoxine qui, injectée à la souris détermine de l'hypothermie, des convulsions, de l'abattement, et à dose massive, la mort ; à moins qu'une élimination rapide n'ait sauvé à temps l'animal, comme on peut l'observer parfois au laboratoire, ou qu'un mauvais procédé d'extraction ou de concentration de la toxine utilisée n'ait nui au succès de l'expérience. Comme l'hémoglobine diminue si la toxinehémie s'accroît, les hématies deviennent pâles ; elles s'agglutinent de plus en plus ; le sujet devient anémique, cachetique et la mort s'en suit. Si la maladie reste bénigne, chez les espèces moins réceptives, les dommages économiques qu'elle vient infliger aux pays au milieu desquels elle s'implante, n'en sont pas moins parfois très lourds.

LES ESPÈCES ATTEINTES

Quoique le Surra soit inoculable à la plupart des mammifères (l'homme jusqu'ici semble réfractaire), la maladie, dans les conditions naturelles, frappe plus souvent les équidés, les chameaux et les éléphants ; l'espèce bovine et l'espèce canine sont moins exposées que les autres espèces.

A) **Equidés** (*Cheval, Mulet, Ane*)

Ce sont les animaux les plus sensibles ; l'endémie chez eux est très lourde, la mortalité peut atteindre le taux de 100 pour 100. Dans les régiments de cavalerie, on l'a vu faire de grands ravages, et lorsqu'elle y fait irruption, l'exigence des mesures préventives : isolement, séquestration diurne, la défense contre les piqures, etc., troublent gravement les unités et gênent leur vie journalière.

SYMPTÔMES. — La maladie comporte trois phases : une période d'incubation, suivie d'une période d'état, puis, d'une troisième, d'anémie et de cachexie progressives.

PERIODE D'INCUBATION. — La durée de cette période est, en moyenne, de 4 à 13 jours ; l'infection sera d'autant plus grave que cette période aura été plus courte.

A cette phase de la maladie, le diagnostic est très ardu et là, où le Surra est peu connu, le plus souvent, le diagnostic n'est pas fait. C'est chez les chevaux que les symptômes ont les caractères les moins accusés ; les animaux deviennent hébétés, lents, raides, ils se fatiguent vite au travail ; ils ont le poil hérissé ; ils ont déjà parfois de la fièvre.

PERIODE D'ETAT. — C'est de l'établissement de cette fièvre que date le début de cette période ; l'hyperthermie est de caractère varié : elle est rémittente, intermittente, d'allure parfois irrégulière ; le thermomètre atteint souvent 41° et l'appétit fléchit en même temps que l'état général, sous le coup des poussées fébriles. Alors la peau se couvre d'éruptions ; des tumeurs œdémateuses se forment dans différentes parties du corps (poitrail, ventre, etc.), leur contenu est séreux, toujours riche en trypanosomes. De la dyspnée peut s'observer, due tantôt au siège des œdèmes, tantôt à l'intoxication du sang. une profonde stupéfaction fige les traits et raidit l'attitude de la bête ; les mouvements sont dysharmoniques : il y a de l'incoordination.

PERIODE D'ANEMIE ET DE CACHEXIE. — Malgré la conservation de l'appétit, les flancs des malades se rétractent, et les muqueuses perdent leurs couleurs, la cachexie devient extrême, avec des escarres et de la consommation. Cette évolution se dramatise dès l'ap-

parition des paralysies. La mort termine cet épuisement. Cette mort dans les formes suraiguës peut frapper prématurément dès le 50^e ou le 60^e jour, au cours de la deuxième période ; par contre, on peut ne la voir survenir qu'après la succession chronologique de tous les symptômes morbides.

Comme le remarque Laveran, le Surra, chez les équidés et les chameaux, met quelquefois plusieurs années pour évoluer, on compte parfois plus de cent poussées dans les cas de défense favorable, lors de ces infections périodiques, la phagocytose dépasse la pullulation des trypanosomes.

Les recherches hématologiques ne mettent pas toujours en relief la présence des trypanosomes chez les chevaux ; l'examen peut être négatif durant quatre jours, cinq jours, même une semaine. Ordinairement, la fièvre annonce l'envahissement des parasites, elle est en fonction de leur nombre ; l'absence des trypanosomes n'est qu'une apparence, elle est toujours provisoire.

B) Bovins

Les bovins sont bien moins sensibles que les équins ; ils périssent, eux, bien plus souvent des infections expérimentales ; Vallée, Nocard, virent un seul bœuf succomber à l'Ecole d'Alfort après leurs inoculations ; Lingard n'eut aucune mortalité.

Les symptômes expérimentaux sont, d'ordinaire, un gonflement au point d'inoculation puis, après une incubation qui varie entre 4 et 10 jours, les trypanosomes envahissent le sang au moment des poussées

fébriles qui se renouvellent de loin en loin. Mais les trypanosomes peuvent persister dans ces intervalles et, pendant très longtemps ; dans un cas, Lingard retrouva le sang infecté, 163 jours après l'inoculation. Enfin, après une période d'émaciation et d'anémie plus ou moins marquée, l'animal, presque dans tous les cas, revient lentement à la santé.

Il n'en est plus tout à fait de même en dehors du laboratoire, une alimentation précaire doublée des fatigues du travail rendent le mal beaucoup plus menaçant pour les bovins. Pendant l'épizootie de Maurice, les troupeaux de reproducteurs maintenus hors de tout surmenage résistèrent et guérèrent très bien ; ceux qui devaient suffire au travail, nourris moins richement, présentèrent une mortalité de 75 à 80 % et finirent dans un épuisement de toutes leurs forces ; la diversité des symptômes et en particulier de la fièvre est de ce fait si marqué, que cette dernière peut même assez souvent, passer inaperçue ; les trypanosomes sont rares dans le sang, souvent ils échappent aux recherches directes, pour assurer le diagnostic, l'inoculation est presque toujours nécessaire.

Pourtant, on observe des formes graves, comme chez les bovidés de Maurice. Dans l'épizootie de Java, le professeur Schat a décrit des troubles généraux marqués, avec éruptions cutanées, petits abcès superficiels ; des hémorragies des muqueuses nasales, auriculaires et jusqu'à des sueurs sanguines.

Le buffle est plus sensible que le bœuf ; chez l'un comme chez l'autre, on trouve des trypanosomes dans le sang d'individus d'apparence parfaitement saine. C'est à Sowerby surtout que l'on doit la preuve que

le sang des buffles des environs de Bombay, inoculé à des cobayes, entraînait la mort de ceux-ci ; les buffles constituent de véritables porteurs de germes et il les nomme lui-même ainsi.

C) Chameaux

Les symptômes du Surra chez les chameaux sont : la fièvre, des œdèmes (poitrine, fourreau, scrotum et mamelles). Ces œdèmes aboutissent parfois à des collections purulentes ; malgré la conservation de l'appétit, l'anémie ne cesse de s'accroître ; l'amaigrissement est continu. Les parasites se trouvent dans le sang à chacune des poussées fébriles (qui peuvent s'élever jusqu'à 40°) ; cependant les chameaux guérissent.

Le Surra dure chez eux trois ans, d'où le nom qu'il prend de Tibarsa (trois ans) et dans quelques cas, quatre années.

D) Eléphants

Le trypanosomé de l'éléphant de l'Inde est le même morphologiquement que *Trypanosoma Evansi* ; son action pathogène est la même.

Les éléphants frappés deviennent tristes, nonchalants et indifférents ; leurs muqueuses prennent un ton jaune paille quoique la température s'élève rarement au-dessus de 39° et que leur appétit se maintienne bon ; des œdèmes ont été relevés. La maladie est toujours longue et, abandonnée à elle-même, conduit le plus souvent à la mort ; mais on peut voir des guérisons.

E) **Porcs**

Le porc ne paraît pas ressentir les effets de son infection, peut-être peut-il jouer le rôle de porteur de germes pour conserver et répandre la maladie.

F) **Chiens**

Le Surra a été observé assez fréquemment chez le chien. En 1891 et en 1893, Lingard voit une épizootie s'abattre dans des meutes de chiens de chasse qu'on venait d'importer d'Angleterre; à Maurice un certain nombre de chiens meurent.

Les carnassiers, les chiens errants, s'infectent directement ainsi qu'il arrive aux chiens de chasse, lorsqu'ils déchirent les animaux crevés ou abattus par eux.

Le chien est facile à infecter par inoculation quel que soit le mode (sous-cutané, intraveineux, etc.), et l'introduction d'une dose infime de virus, un seul trypanosome peut-être, suffira pour rendre un essai positif. Nous l'avons nous-même constaté au cours de nos recherches ; laissés sans traitement nos animaux périrent toujours.

C'est l'obligation impérieuse de conserver des animaux, puisque c'était l'objet de nos recherches qui nous imposa de les soigner et en les sauvant du même coup, d'arrêter le cours progressif de leurs accidents pathologiques dans son évolution habituelle. Notre but précis est de faire de la thérapeutique, non d'étudier la symptomatologie bien connue du Surra.

Nous rappelons brièvement que les signes du Surra chez le chien sont constitués par un ensemble de poussées fébriles, d'anorexie, d'œdème de la tête s'infiltrant autour de la gorge ; l'injection des conjonctives ; des épanchements de sérosité au niveau des articulations ; l'opacité de la cornée avec des cécités partielles qui arrivent à devenir totales. Ce que nous vîmes toujours se produire dans nos expériences, ce fut l'élévation thermique, après un temps d'incubation variable en général de 4 à 6 jours, suivant la dose de virus et la voie d'inoculation.

C'est une règle quasi absolue de rencontrer les trypanosomes pendant les poussées fébriles au cours de la période d'état ; mais les premiers jours de la fièvre, ils ne sont pas faciles à déceler.

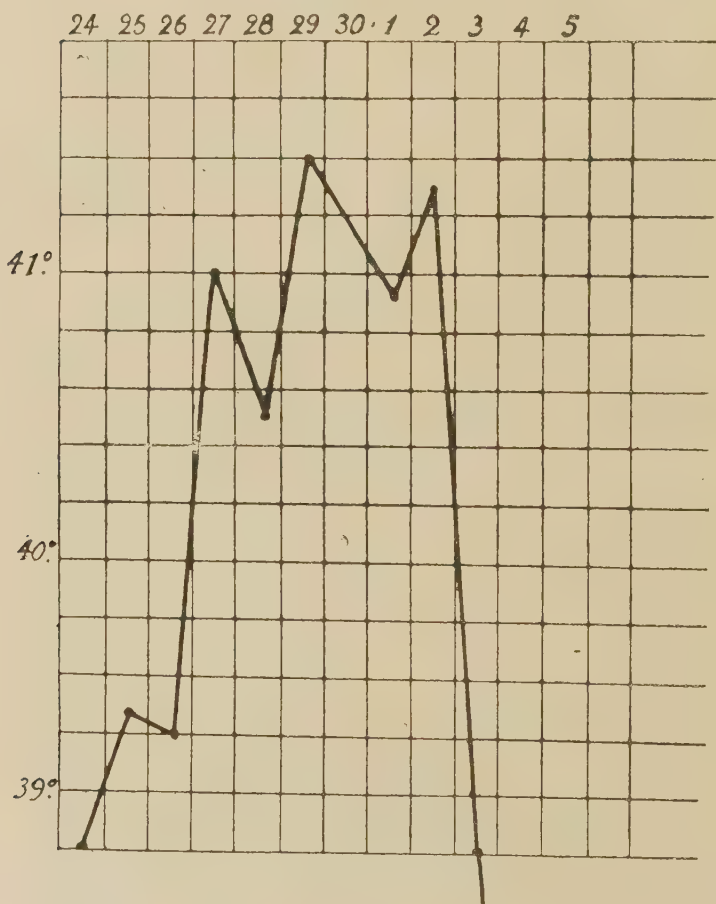
Il ne faut pas croire, cependant, que dans les états bien confirmés la pullulation des trypanosomes ait un aspect très régulier ; on peut voir à de certains moments diminuer le nombre des parasites. C'est surtout dans les premiers temps de l'évolution de la maladie que ce phénomène est le plus fréquent ; il y a entre sa production et le nombre des sédations fébriles une sorte de rapport synchronique ; aux derniers jours, avant la mort, les parasites sont toujours très nombreux dans le sang périphérique.

Nous reproduisons pour témoigner des faits rapportés l'observation d'un de nos chiens infecté avec du sang de cobaye.

Chien N° A. — Poids 15 kilogrammes, Le 24 décembre 1925, il reçoit 1 cmc de sang virulent dilué à parties égales avec de l'eau physiologique ; le thermomètre avant l'injection a donné 38°8. Trois jours

après, première poussée fébrile marquée ; on voit des trypanosomes dans le sang pendant 8 jours, la fièvre persiste de façon presque continuelle ; quant aux trypanosomes, leur nombre augmente constamment pour devenir très élevé à partir du 2 janvier.

Le 3 janvier, veille de la mort, chute de la température à 38° ; le chien est maigre, mouillé de sueurs froides, il meurt le 4 janvier.



Pendant toute cette évolution qui fut exceptionnellement rapide, aucun symptôme particulier : pas d'œdème, pas de troubles oculaires, etc... ; on nota seulement de l'anorexie ; des sueurs froides profuses marquèrent les approches de la mort.

L'autopsie révéla de la congestion de tous les organes ; poumons, foie, intestins et rate, celle-ci très hypertrophiée, avait le triple de son volume normal.

G) Chats

La durée de l'incubation est, chez les chats, de 3 à 6 jours ; puis la maladie évolue sous la forme aiguë ou subaiguë ; la fièvre s'établit dès le début, elle ne dépasse pas 40°. En général, la maladie ne tue qu'au bout de 21 jours (entre 9 jours et 51 jours), mais elle tue à tout coup, après avoir créé des troubles oculaires, des œdèmes, de l'anorexie, de la maigreur poussée jusqu'au décharnement et de la parésie de diverses régions. Si la présence des parasites est irrégulière dans le sang, ils y sont toujours nombreux dans les heures qui précèdent la mort.

H) Ovins

Avec les ovins, nous arrivons aux espèces moins sensibles, les poussées fébriles sont plus rares ; le sommet des oscillations thermiques s'arrête à 41°, l'appétit n'est pas modifié, les animaux semblent se bien porter, le sang reste indemne de trypanosomes, en tous cas, ils y sont très rares, après 5 à 6 mois

d'infection, c'est la guérison, le plus souvent suivie, pour les bénéficiaires, d'une immunité définitive.

Observation personnelle. — Le 10 janvier 1926, un mouton reçoit une injection de 2 cmc de sang dilué pris sur un cobaye infecté ; nouvelle dose une semaine plus tard ; on ne décèle rien de suspect dans le sang. Onze jours après : 40°1, l'examen du sang est toujours négatif ; le 22, chute à 39°5, le sang est parasité, mais faiblement ; on compte 5 trypanosomes à l'examen attentif et prolongé de trois préparations.

L'animal fut traité tout de suite, l'observation s'arrête donc là.

1) Caprins

L'évolution est à peu près la même chez les caprins que chez les animaux de l'espèce ovine ; vers le cinquième ou sixième jour, on note à l'ordinaire, une petite poussée fébrile. Elle s'efface, revient quelquefois, mais si fugace que, par la suite, personne, souvent, ne la remarque. Aucun autre symptôme n'apparaît et les trypanosomes sont toujours rares.

Laveran rapporte l'observation d'une chèvre infectée de virus indien, qui mourut au bout de 57 jours, après avoir présenté de la fièvre à 41° ; terminaison exceptionnelle, les malades guérissant toujours ou presque, vers le cinquième mois, avec une longue immunité.

J) Lapins

Les lapins, eux, sont très sensibles, quoiqu'ils aient toujours peu de trypanosomes.

Ils s'alimentent bien dès le début et ils augmentent même de poids ; ce n'est que vers la fin qu'ils maigrissent : la mort est de règle, dans tous les cas, au bout d'un mois, en général.

K) Cobayes

C'est le sujet de choix pour les expériences sur le Surra ; tant à cause de toutes les qualités qui l'ont fait adopter dans les laboratoires, que de sa résistance à *Trypanosoma Evansi*, il constitue une réserve parfaite de virus pour les recherches de laboratoire.

Chez lui, le temps de l'incubation, fonction du mode de l'injection et de la quantité de virus employé, est en moyenne de 6 à 12 jours. Le cortège clinique s'ouvre par d'inconstantes poussées fébriles à répétition ; le poids se conserve ou même augmente ; il ne cède que dans les derniers jours, quand la victime est près de mourir, flasque et hérissée, 1 à 4 mois après le début de l'infection. Laveran a pu noter, dans un large champ d'expériences (sur 199 cobayes), que la multiplication des passages accroît la virulence ; l'évolution qui dure de 30 à 40 jours lors des premiers passages, tombe à 22 jours du seizième au vingtième passage. Nous avons observé le contraire dans nos expériences personnelles ; la virulence s'at-

ténua ; la survie atteignit jusqu'à trois et quatre mois vers le dixième passage.

Au-delà, les sujets résistèrent même à une dose élevée de virus, au point que, pour lui rendre de sa force, nous dûmes effectuer un passage par le chien.

Nous n'exposons pas ce résultat sans hésitations, on le conçoit ; nos expériences, en effet, n'ont porté que sur 30 animaux, et nous ne connaissons ni la souche du virus que l'Institut Pasteur voulut bien mettre à notre disposition, ni le nombre des passages qu'antérieurement on avait pu lui faire subir.

L) **Souris et Rats**

La souris et le rat, sont de beaucoup les animaux les plus sensibles parmi les hôtes de nos laboratoires. Les Trypanosomes circulent dans leur sang dès le quatrième ou le sixième jour, suivant le mode d'inoculation, et y pullulent aux derniers temps, bien que leurs mouvements deviennent paresseux. Ils déterminent toujours la mort. On voit les sujets, si actifs, cesser de courir, se mettre en boule, dans un coin, tout hérissés, et périr. La mort survient dès le onzième jour. Les souris qu'on inocula avec du sang pris sur des chèvres ou bien sur des moutons sursés, résistèrent de 14 à 16 jours, et quelques-unes 24 jours, avec des symptômes surprenants, tels que la disparition provisoire des parasites dans les vaisseaux. Mais cette anomalie releva peut-être de l'hyposensibilité des donneurs ou de la rareté de leurs parasites.

Il est d'autres espèces réceptives, Steel, met en évidence la sensibilité des macaques. Aux courbes thermiques du premier mois, succède le second mois, une grande faiblesse ; les extrémités inférieures augmentent de volume et s'ulcèrent ; la mort survient dans le coma dès le commencement du troisième mois, Laveran a démontré que le sérum des Cynocéphales détruit *Trypanosoma Evansi* et que ces singes sont réfractaires.

Il en est de même pour les oiseaux très peu réceptifs. Citons aussi les expériences au cours desquelles le même auteur démontre, d'une part, que les hérissons, que les chauves-souris d'autre part, sont d'une sensibilité exquise et qu'ils ne résistent jamais.



LES TRAITEMENTS UTILISÉS

Les différents modes de traitements se classent en deux catégories : les traitements préventifs et les traitements curatifs.

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

La prévention se résume dans une thérapeutique active destinée à rendre réfractaire un groupe d'individus donné ou dans l'emploi de mesures sanitaires. Dans la première catégorie, les initiatives furent variées ; injection de Trypanosomes morts, de bile, séro-immunisation, séro-vaccination et autres procédés analogues sans grand résultat appréciable.

Seule, l'injection du 309 est douée de pouvoir protecteur ; ce produit se fixe pour longtemps dans les cellules de l'économie et y gardent leur activité (Mayer, 1922). Pour la commodité de l'étude, nous ne séparerons pas l'étude des qualités préventives du 309, de l'étude de ses propriétés curatives (voir plus loin).

Les mesures de police sanitaire sont d'une portée plus générale. Dans les contrées encore indemnes, la surveillance de l'importation, la quarantaine des ani-

maux, sous le contrôle des procédés expérimentaux du diagnostic donnent des garanties efficaces. Dans les lieux contaminés, il faut intervenir sur le terrain même, déterminer le nombre et le genre des insectes convoyeurs de la maladie ; chercher à les détruire par des assèchements ; détruire leurs larves par le nettoyage, la désinfection des locaux ; incendier les broussailles qui servent de repaire à ces insectes. Pour défendre les animaux contre les piqûres, on enfumera les locaux, on enduira le corps au moyen de substances tenues comme protectrices (goudron, essence, etc.), on séquestrera les animaux tout le jour, les sorties seront seulement nocturnes ; les ouvertures seront grillagées, on changera souvent les pâturages et on aura recours à l'abatage, non seulement des malades, mais autant que possible de tous les infectés porteurs de germes.

TRAITEMENTS CURATIFS

Un grand nombre de produits chimiques ont été expérimentés : le sublimé, l'iode, la quinine, la térébenthine, l'acide phénique, l'iodoforme, enfin l'arsenic par Lingard et par ses élèves.

L'arsenic seul ou associé à d'autres médicaments administré à dose élevée et pendant longtemps, donna des résultats inconstants. Dans l'épizootie de Maurice, ni l'arrhénal, ni d'autres composés arsenicaux, ni la quinine, ni l'émétique, etc., ne rendirent de notables services.

Les produits chimiques les plus actifs dans la lutte contre le Surra et les autres Trypanosomiasés peuvent se classer en quatre séries : arsenicaux, antimoniaux, couleurs dérivées de la benzidine, enfin, produits de la série du triphenylméthane :

1° *Arsenicaux*. — Leur premier emploi expérimental contre certaines trypanosomiasés date de 1901. Sous forme d'acide arsénieux et de dérivés minéraux (trisulfure ou orpiment, etc.), l'arsenic ne devient efficace qu'au voisinage de ses doses toxiques, et Holmès partant de ce principe ordonna des doses infratoxiques et traita avec succès une longue suite de chevaux par ce procédé délicat (les photographies des chevaux guéris sont très probantes, *Bull. N° 4. Indian civil veter. depart. memor.*). C'est pour tenter d'échapper aux effets de cette toxicité que les composés organiques furent mis à l'essai à leur tour.

Les plus actifs furent parmi les phénylarsinates : l'atoxyl ou acide paraminophénylarsinique (40 fois moins toxique que l'acide arsénieux), l'arsacétine ou acide acétyl-paraminophénylarsinique, la tryparsamide ou acide paraglyciniminophénylarsinique, le 189 ou acide paraoxyaminophénylarsinique et dans la série des arsénoïques ou arsénobenzènes : l'arsénophénylglycine, le dioxydiaminoarsénobenzène ou 606, dioxidiaminoarsénobenzène sulfoxylate ou 914, l'arsénobenzène argentique, le cuprique, le sulfarsénol, etc.

Toute cette série de composés organiques a été soumise à d'attentives épreuves. L'atoxyl, employé longtemps, n'est pas un mauvais trypanocide chez les chevaux atteints de Surra, mais pour que la dose soit curative, il faut la fixer au voisinage de la dose toxi-

que et les espèces les moins résistantes fléchissent sous l'intoxication.

W.-L. Yakimoff en usa beaucoup chez les chevaux selon une méthode très spéciale ; il arriva à injecter, par doses d'entraînement, jusqu'à 9 grammes par injection (intercalant 15 jours de repos entre deux séries de 10 injections et de 2 à 4 jours d'intervalle entre chacune des injections).

En vue de pousser encore plus loin le mordant des trypanocides, on tenta de l'association, mais ces essais de traitement mixte (atoxyl et sels de mercure, orpiment, arsenic, émétique, etc.), entre les mains de Laveran et de son école, restèrent médiocres. Loeffler préconisa l'emploi, lui, d'un composé minéral et d'un composé organique (atoxyl) un jour, l'autre le jour suivant (4 insuccès sur 16 chevaux), l'orpiment avec l'émétique, quand on peut injecter ce dernier, a donné de bons résultats à Thiroux et Teppaz. L'arsenophénylglycine, expérimenté en deux fois, laissa périr la première, tous les sujets, chevaux et bovidés, que l'intoxication ne tua pas ; dans la seconde série, l'inoculation intraveineuse amena quelques guérisons.

Contre les trypanosomes d'Afrique, F. Van den Branden, récemment, a usé de la tryparsamide, à dose hebdomadaire de 2 grammes, sans accident d'intolérance et jouant du rythme des doses variables, a obtenu des statistiques riches de 50 % de succès. La numération parallèle des lymphocytes rachidiens au cours de cette thérapeutique révèle qu'une lymphocytose élevée est de pronostic défavorable. La dose totale à introduire est de 20 à 70 grammes.

Enfin, nous avons fait usage du sulfarsénol chez les chiens et de plus petits animaux ;

2° *Les Antimoniaux*. — Emétique ou tartrate double d'antimoine de potasse et de soude, etc., oxyde d'antimoine ; acétylparaminophénylantimoniato de soude, etc (Stybényl). Ces corps sont d'assez bons agents thérapeutiques contre le Surra ; mais des tuméfactions locales, avec menace d'abcédation au point d'introduction de l'aiguille ont contraint de les éliminer ;

3° *Couleurs de Benzidine*. — Grâce à Ehrlich et à Shiga, on sait depuis 1904, qu'elles atteignent les trypanosomes ; le trypanorouge est le plus nocif. C'est à Nicolle et Mesnil que l'on doit les études les plus complètes sur le trypanorouge et le trypanobleu, très actifs contre les flagellés des petits sujets de laboratoire. Mais comme à la suite de leur traitement les animaux guéris semblent trempés dans un bain de la teinture employée, on n'a pas accepté de teindre en rouge ou en bleu de benzidine toute notre faune domestique et les corps de cette série ont été rejetés ;

4° *La série des Triphénylméthanes*. — Le vert malachite, le vert brillant avec la fuschine, le trypanosane et à côté ; la trypaflavine et la safranine ont eux aussi, quelque valeur trypanocide. Enfin, des composés du bismuth méritent d'être mentionnés ici.

La recherche d'un sérum curatif est restée vaine jusqu'à ce jour, malgré l'insistance des savants ; ni le sang des immunisés, ni celui des hyperimmunisés

n'atteste de qualités curatives soit *invitro*, soit *in-vivo*. Avec celui des animaux réfractaires : hommes, singes, des variétés suivantes : cynocéphale, cercocébus, Laveran n'a obtenu que des effets beaucoup trop faibles pour être retenus en pratique.

Dans de récentes communications (1922 et 1923), sur la « Sérothérapie dans le traitement des trypanosomiasés » et sur le « Pouvoir empêchant dans les mêmes trypanosomiasés » Van Saceghem étudie longuement les modes de défense de l'organisme en face des trypanosomes pathogènes : réaction antitoxique et pouvoir empêchant d'une part, transformation des pathogènes en commensaux inoffensifs pour leur hôte d'autre part. Il soutient que l'on peut guérir, même dans les trypanosomiasés, à l'aide du sérum de chroniques restés à demi-immunisés grâce à des charges d'antitoxines. Il prétend qu'on ne doit pas se lasser, qu'il faut persévérer des semaines et que cette sérothérapie n'exclut pas le traitement chimique et ne peut servir qu'à le renforcer. Il faudrait, dans ce cas, employer un tel volume de sérum, insister pendant un tel temps, que ces difficultés jointes à d'autres, rendent ce type de traitement impossible.

La bile pour la prophylaxie et dans le traitement a déçu aussi tout espoir.

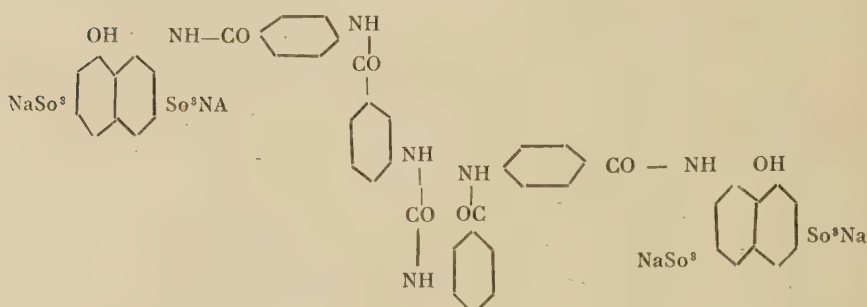
Le 205 BAYER et le 309 FOURNEAU du point de vue de la Chimie

C'est dans l'année 1920, que parut le 205 Bayer. Son pouvoir trypanocide exceptionnellement remarquable, autant par les précautions prises pour garder secrète la formule et la fabrication de ce corps, attira très vite l'attention.

Le rapport chimiothérapeutique affirmé pour les fabricants $C/T = 1/150$ à $1/200$ (C étant la dose curative et T la dose tolérée) parut à tous invraisemblable puisque dans la série arsénicale on ne pouvait que péniblement arriver à la proportion $C/T = 1/10$. Chimiquement, on ne savait donc rien, sauf que ce produit n'était ni de l'arsenic, ni de l'antimoine. Toutefois, on remarqua que depuis 1912, une série de corps découverts dans le laboratoire de la Farbenfabrik Bayer, s'étiquetaient comme trypanocides ; c'étaient tous des urées complexes issues de certaines amides d'acide aminonaphtalène sulfonique sur lesquelles on avait fixé un reste aminobenzoïque. De

cette condensation, sous le phosgène, étaient nées ces urées complexes et parmi elles, le 205. Des formules furent publiées qui n'avaient pas un autre objet que d'égarer les chercheurs. Elles mirent en tout cas en vedette que sa molécule était complexe.

Une de ces formules, peut-être exacte, du 205, est la suivante :



Handel et Joetten conclurent que dans les trypanosomiasis d'expériences dues à *Trypanosoma Brucei*, *equiperdum*, *equinum*, *congolense*, *rhodésienne*, le 205 était très puissant ; ils fixèrent aussi le rapport de coefficient thérapeutique C/T = 1/60.

Brumpt et Lavie ajoutèrent *Trypanosoma Venezuelense* au tableau de Handel et Joetten, mais en séparèrent par contre, avec les piroplasmoses, l'anaplasmose et l'infection due à *Trypan Cruzei*, dans lesquelles le 205 ne donne rien. Mêmes constatations négatives de Handel et Joetten pour *T. Lewisi*, de Mayer et Zeiss pour le *T. Cruzei*. La rétention du 205 est de longue durée par l'organisme ; 51 jours après l'injection, le sérum d'un des lapins de Mayer et

Zeiss détenait encore assez de produit pour guérir des rats malades infectés de nagana, de caderas ou de dourine.

Ce n'est qu'au bout de 48 heures que l'action trypanocide s'affirme ; le sang cesse d'être coagulable et le thermomètre monte très haut (Steppuhm, Zeiss et Brychonenko) ; le nombre des hématies diminue comme leur teneur en hémoglobine et on relève parallèlement une globulhémie nucléée qui atteint son maximum en même temps que les autres phénomènes, seulement au bout de quelques jours. Le coefficient chimiothérapeutique est très variable selon l'espèce animale qu'il s'agit de traiter ; si 1/400 de la dose toxique suffit pour guérir la souris, 1/10 peut sauver le lapin ; ces rapports ne sont pas comparables.

Le produit, en dehors du sang, se retrouve en réserve dans le foie et dans les capsules surrénales ; l'extrait de l'un ou l'autre de ces organes est dangereux pour les trypanosomes (Shigemoto; Sei). C'est le rein qui est l'émonctoire principal de l'élimination.

Essais chez l'homme. — On a essayé le 205 contre la maladie du sommeil. Les effets sont satisfaisants ; mais ils ne sont pas supérieurs aux résultats que donne l'atoxyl, et l'albuminurie contraint trop souvent d'arrêter le traitement (Low et Manson-Bahr). Weichbordt a repris l'étude du 205 sans succès, à la fois contre la malaria et contre la fièvre récurrente. Son action est presque spécifique dans la Leishmanios brésilienne ; mais le traitement doit être fort long et, chaque fois, l'albuminurie oblige de l'interrompre trop tôt (Lindenberg).

Essais sur les animaux. — Des tentations de Rodenwaldt, de Douwes et de Baermann pour l'appliquer au Surra, découlent les conclusions que voici :

a) Le médicament, chez le cheval, se fixe autant dans ses cellules que sur celles des parasites ;

b) Le seuil de la toxicité interdit la dose curative ;

c) L'administration répétée de doses moyennes et supportables ne guérit pas et elle finit par intoxiquer le sujet.

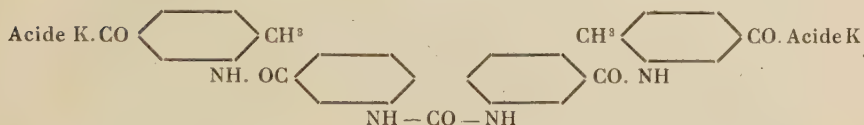
Mais ce type de traitement permettrait du moins d'amener les animaux jusqu'à un centre d'abatage et dans une forme utilisable pour les exigences de la boucherie.

LE 309 DE FOURNEAU

Fourneau reprit de découvrir la formule cachée. Un brevet Bayer décrivait un corps sorti de la réaction soit de l'acide p. aminobenzoïque, soit de l'acide m. aminobenzoïque en présence d'un autre acide organique aminonaphtoldisulfonique 1-8-3-6 (acide H). Fourneau partit de cette réaction mais n'obtint pas de résultat ; du moins retira-t-il de son effort que l'acide parabenzoïque devait céder le pas au meta. Fourneau reprit un nouveau départ avec l'acide aminonaphtallène trisulfonique 3-6-8 qu'il dénomma l'acide

K. et c'est sur lui qu'il condensa successivement une, deux, puis trois molécules de l'acide retenu le m aminobenzoïque avec le produit de deux molécules se montra préférable aux deux autres. Une addition à ce noyau, celle d'un acide p. méthylaminobenzoïque en diminua la toxicité sans en accroître l'activité.

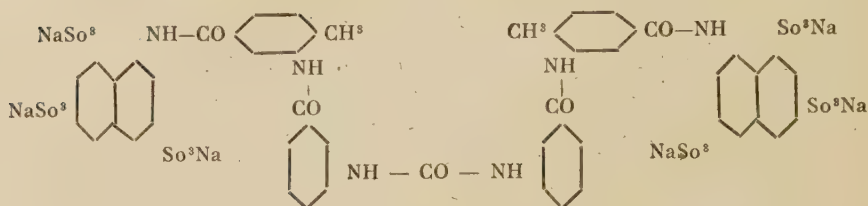
La condensation de l'acide K. d'abord avec un autre acide : le m. aminotoluique, puis, du produit, avec l'acide m. aminobenzoïque donna une urée plus active.



dont le rapport pour la souris devenait C/T = 1/12; mais ces valeurs, comme on le voit, restaient très loin du 205.

A ce point de ses méditations une remarque frappa Fourneau, c'est qu'un acide amino 4-6-8 naphtalène disulfonique, noté comme ayant engendré un produit uréique actif, même en des dilutions très faibles, se voyait passé sous silence, dans tous les autres brevets Bayer, depuis la publication de la découverte du 205, comme s'il était craint qu'il ne mit les chercheurs sur la bonne piste. Fourneau choisit donc cet acide qu'il dénomma l'acide B, et immédiatement remarqua l'activité de ses dérivés ; alors, par un trait de génie, il additionna à l'urée de l'acide méta-amino-benzoyl-méta-aminobenzoïque, produit à toxicité faible, un reste méthyl qu'il fixa sur le premier acide

du noyau, l'acide aminobenzoyl et obtint la formule suivante :



Le 309 venait de naître l'égal, par ses coefficients chimiques, des hauts rapports du 205 : C/T montait, en effet, à 1/160 souris. Quant à l'action sur les Trypanosomes, elle s'étalonna aux mêmes chiffres ; qu'on choisisse l'un ou l'autre produit, plus de trypanosomes dès le deuxième jour ; sous 0 gr. 000031 aucun récidive avant 9 jours si l'on monte à 0 gr. 000062 c'est déjà au bout de 24 heures que tous les flagellés sont détruits et que la souris est guérie, cette fois, définitivement.

On peut impunément chez elle administrer des doses plus élevées, jusqu'à 0 gr. 010, le 309 bénéficie donc d'une grande marge de tolérance.

EMPLOI DU 309 DANS QUELQUES TRYPANOSOMIASES HUMAINES ET ANIMALES ; NATURELLES ET EXPÉRIMENTALES

On doit à Février et à ses collaborateurs une posologie très précise pour le 309 chez la souris ;

Dose supportée 0,01.

Dose active 0,000031 (disparition passagère des trypanosomes ; parfois guérison).

Dose efficace 0,-00062 (guérison toujours définitive).
qui correspond par kilogramme de poids à :

Dose supportée 0,50.

Dose active 0,0015.

Dose efficace 0,003.

Ce sont là des équivalences qui s'appliquent presque exactement aux qualités du 205 ; et le même écart énorme existe entre la dose curative C et la limite de tolérance T.

C'est J. Laigret et R. Blanchard qui ont, les premiers, appliqué le nouveau corps chimique de Fourneau, aux trypanosomiasés humaines. Ils poursuivirent pour quelques autres, dues aux *T. gambiense* et *T. Pécaudi* chez des cobayes de laboratoire. Quoique moindre d'effets, que chez la souris (16 fois moindre, le 309 s'inscrit de suite comme supérieur au 205 essayé par M. Mesnil :

1° 0,05 par kgr. de poids guérissent définitivement les cobayes de leurs atteintes précoces ; 0,08, des atteintes tardives ;

2° Mais, comme d'ailleurs, le 205, dans la maladie du sommeil, le 309 est inférieur aux dérivés arsenicaux ne laissant que des stérilisations à la fois provisoires et courtes, exposant les malades soignés à des albuminuries passagères, paralysantes pour un traitement qui, d'autre part, ne prend de valeur que sous la double association du 309 et de l'atoxyl ;

3° 0 gr. 05 par kgr. de cobaye expérimental s'avèrent de plus préventif, pour un mois, deux, parfois même plus, dès que la dose peut être augmentée ;

4° Tandis que, du fait de l'intolérance de l'homme en présence des doses suffisantes, des complications rénales qu'elles entraînent, on n'obtient rien de ce côté.

Dans des expériences limitées, M. Van Saceghem, par la suite, constata chez les bovidés que, 0 gr. 023 par kgr. chassaient pour un temps peu durable les *T. congolense*, *pecorum* et les *T. Cazalboui*, vivax du milieu circulatoire, mais il ne put poursuivre plus loin, faute de réserve médicamenteuse.

Récemment, Edwards a publié le résultat d'une longue série de recherches sur le traitement du Surra par le 309 ; les expériences réalisées au laboratoire impérial de bactériologie de Muktesar, dans l'Inde, portent surtout sur le Surra du cheval.

Edwards note que les résultats obtenus surpassent ceux qui ont été obtenus avec les autres médicaments. La dose thérapeutique la plus favorable est de 5 gr. pour 1000 livres de poids, le produit est administré dans la veine en solution à 10 %.

Le 309 reste dans la circulation générale au moins pendant deux mois et dans un état de concentration qui lui permet de manifester ses qualités trypanocides. Le peu de diffusibilité du médicament qui lui permet de se conserver longtemps dans l'organisme ne lui permet pas de pénétrer dans le liquide cérébro-spinal où les trypanosomes peuvent se réfugier après une stérilisation prolongée du système circulatoire. L'injection intrarachidienne peut pallier à cet inconvénient, elle est faite avec 20 centimètres cubes d'une solution à 0,1 %.

Dans les cas bénins, l'injection intraveineuse répétée à un mois d'intervalle assure la stérilisation ; les échecs du traitement démontrent l'infection précoce du liquide céphalorachidien.

La dose curative du 309 fait disparaître les parasites en quelques heures, les signes d'intoxication sont sans gravité (boiterie, urticaire), ils disparaissent rapidement. La destruction d'un grand nombre de parasites ne s'accompagne d'aucun trouble. L'association de l'injection intraveineuse répétée et de l'injection intrarachidienne peut s'accompagner de phénomènes d'intoxication qui déconseillent ce traitement chez les chevaux infectés qui sont en mauvaise condition.

Le 309 peut être utilisé avec beaucoup d'avantage comme préventif chez les chevaux exposés au Surra dans les zones gravement infectées, l'injection intraveineuse de 1 gr. pour 1000 livres de poids répétée à quinze jours d'intervalle semble insuffisante. Les animaux traités qui viennent à s'infecter sont plus résistants à l'action du 309 que des animaux infectés qui n'ont pas encore été soumis à l'action du médicament, cette résistance est vaincue en employant d'emblée, pour le traitement curatif, des doses élevées.

Les recherches d'Edwards montrent qu'il n'y a aucun avantage à associer d'autres médicaments au 309 dans le traitement du Surra du cheval.

RECHERCHES PERSONNELLES

Traitement du Surra chez le chien Action du sérum des animaux infectés ou non, traités par le 309

Nos premières doses furent élevées ; nous les avons réduites ensuite, pour rechercher la dose efficace et fixer l'action curative.

Voici un groupe d'observations : elles touchent à quatre chiens infectés par du sang virulent de cobaye.

Première Série d'Expériences

Trois chiens subirent le traitement, chacun à une phase différente de la maladie provoquée : le premier, dès le lendemain de l'inoculation infectante ; le second, dès le premier jour de l'apparition des trypanosomes et le troisième, plus tardivement. Le quatrième servant de témoin ne reçut donc pas de 309.

Chien N° 1. — 15 kilogrammes. Le 24 décembre 1925, inoculation sous la peau de 1 cme de sang prélevé sur un cobaye surré ; dès le lendemain, injection de 1 gr. 50 de 309, soit 0 gr. 10 par kgr., introduits

par la voie veineuse. Aucun mouvement du thermomètre et le sang se maintient négatif. Nous contrôlons la guérison en injectant, un mois plus tard, du sang de ce chien à un cobaye qui ne contracte pas d'infection.

Chien N° 2. — 12 kilogrammes. A la même date que le précédent, il reçoit 1 cmc. de même sang de cobaye surré, sous la peau, au niveau de l'épaule. De 39, avant l'injection, la courbe monte à 41, le 28, trois jours après ; et ce même jour, quelques trypanosomes, rares, dans le sang de l'animal. On lui injecte sans tarder 1 gr. 20 de 309 Fourneau. Le lendemain la température est encore de 40°, mais le sang est devenu négatif et il le reste les jours suivants malgré le mauvais état de ce chien toujours fébrile, inappétent. Nouvelle injection le 8 janvier, mais l'animal meurt le 27, après avoir présenté de la diarrhée et des vomissements. L'autopsie montre que ce chien était infecté de tuberculose.

Chien N° 3. — 14 kilogrammes. Température 38°4. Dose de 1 cmc. de sang sous la peau, le 24 décembre ; 40°8 le 28 décembre. Examen du sang négatif ; mais le 29, il y a des trypanosomes comme, d'ailleurs, tous les jours suivants au moment des poussées fébriles. Traitement tardif le 15 janvier alors que les trypanosomes sont abondants, qu'ils sont dans le sang depuis 17 jours et que l'état général est grave, la dose est de 1 gr. 40. Le lendemain, 40,5, mais le sang est devenu négatif. Les jours suivants tout disparaît : fièvre et trypanosomes même dans le liquide céphalo-rachidien la réaction reste négative. La guérison est

obtenue et un contrôle par le cobaye la confirme, le 28 janvier.

Chien témoin. — Quatre jours après notre inoculation, hyperthermie sans parasites. Ceux-ci n'apparaissent qu'au bout de 5 jours, la fièvre règne par intermittence ; les trypanosomes pullulent dans les derniers jours. Le malade est triste, hérissé, brûlé d'une fièvre hectique constante ; il ne mange plus, maigrit sans cesse et meurt complètement décharné, sans autre symptôme, le vingt-cinquième jour. L'autopsie nous montre une rate augmentée de volume.

Deuxième Série d'Expériences

Les doses de 30g que nous utilisons sont de 0 gr. 05 par kgr. et, nous opérons sur trois chiens.

Chien N° 1. — 16 kilogrammes. Sa température est de 38°3. Infecté le 29 janvier par 1 cmc. de sang, il reçoit dès le lendemain 0,80 de 30g, sans que sa température s'en trouble ni que le sang cesse d'être négatif, même dans l'inoculation de contrôle.

Chien N° 2. — 10 kilogrammes. Le même jour que le précédent, même injection de sang virulent ; pas de variation de température ; le thermomètre n'atteint 39°1 que le 2 février seulement, quoique l'examen du sang reste négatif et 39°8 le jour d'après, avec une réaction sanguine pour la première fois positive, 50 centigrammes de 30g sont injectés ce même jour. Malgré le jeu d'une poussée fébrile, 24 heures après l'inject-

tion le sang nous apparaît normal et ne se modifie pas par la suite.

Chien N° 3. — 13 kilogrammes. Inoculé le 29 janvier, il nous donne, le 3 février, de la température, des trypanosomes.

Il ne reçoit qu'au bout d'une semaine, 0 gr. 70 de 309. 24 heures après l'injection, tous les trypanosomes ont disparu définitivement ; le cobaye de contrôle supporte sans être infecté 2 cmc de sang de ce chien.

Partant de cette donnée si nette, nous décidons à user de dose moins forte pour les autres chiens ; 3 et 2 centigrammes seulement par kilogramme de poids vivant.

Résultat. — Le premier guérit radicalement avec une dose ; le deuxième après une seconde un peu plus forte que la précédente, devant une rechute déclarée 17 jours après cette première.

Nous avons essayé, en outre, le 309 préventivement à la dose chez le chien de 0, 10 par kgr. de poids vivant. 15 jours après, aucun symptôme pathologique. Dans l'autre cas, 35 jours après, encore ici, pas d'accident. Les circonstances matérielles nous ont obligé de limiter nos expériences à ces quelques-essais. Nous aurions évidemment pu infecter une autre fois les chiens traités ; nous nous en sommes abstenu devant la crainte qu'un premier traitement ne les eussent laissés moins sensibles.

Les malades après le 309 conservent une longue immunité : pendant 5 mois de façon certaine. Nous ne pouvons en dire davantage, des exigences budgétai-

res ayant fait sacrifier nos chiens pendant la période des vacances; notre espoir d'en savoir plus long s'évanouit ainsi avec eux.

Nous avons le droit, du moins, de conclure de l'ensemble de nos observations, que, dans la première phase de l'infection, une seule injection, de 30g à 5 centigr. par kilogr., stérilise chaque fois à coup sûr; que dans les cas plus avancés, 10 centigr. par kilogr. peuvent amener la guérison.

Lorsque la crainte de l'intolérance interdit les doses élevées, deux injections de 5 centigr. administrées avec un intervalle de une à trois semaines pourront suffire.

De plus, les animaux guéris conservent une longue immunité vis-à-vis de doses de virus même élevées et même répétées. Enfin, une seule dose de 10 centigr. par kilogr. met préventivement un sujet à l'abri d'atteintes appréciables, un mois durant et au-delà, si l'on réinjecte la même dose.

En dehors du produit Fourneau, nous avons encore étudié sommairement l'activité de divers autres corps, spécialement le sulfarsénol comme préventif chez les cobayes, il les protège provisoirement. Comme curatif, une injection ne chasse les trypanosomes que passagèrement ; il faut donc renouveler celle-ci pour que les effets soient permanents.

L'asuntol, composé voisin du produit 30g de Fourneau, agit comme le sulfarsénol ; il chasse, seulement provisoirement semble-t-il, les T. du sang périphérique.

Malgré la notation contraire qu'on en trouve chez d'autres auteurs, nous n'avons jamais constaté de troubles urinaires ni rénaux, même quand nous manîâmes le 309 aux limites de sa tolérance.

Nous venons de passer en revue des phénomènes sur le vivant. Avant d'exposer en détail ce qu'ils sont invitro, nous tenons à rappeler ce principe qu'il n'existe aucun rapport entre le pouvoir d'un réactif in vitro et in vivo. C'est une sorte de loi générale de la pharmacodynamie qui s'applique à la biologie. Un grand nombre de substances, actives au sein des organismes vivants, restent inertes dans les éprouvettes; de même, pour les trypanocides qui, capables, en grand nombre, de tuer les parasites, sous le microscope se réduisent presque à deux noms seuls : l'émétique et l'arsenic et ses sels organiques, surtout dès qu'on veut les utiliser en pathologie animale. Parmi ces produits redoutables sur les lamelles pour les trypanosomes, deux ressortent particulièrement : l'oxazine et l'acridine.

Action du 309 invitro. — Elle apparaît comme nulle dans les tubes ; le sang virulent y conserve à quelques doses qu'il soit soumis, le même aspect que dans le tube témoin ; dans celui-ci, comme dans les autres, on retrouve les trypanosomes vivants au troisième jour de l'expérience.

Action du sérum de moutons infectés ou non infectés par Trypanosoma Evansi, puis traités par le 309. — On infecte un mouton, à deux reprises, avec du sang virulent provenant d'un cobaye infecté. La seconde injection provoque une fièvre légère, qui se

manifeste au troisième jour ; le sang montre quelques trypanosomes le quatrième jour, 1 gr. 5 de 309, puis autant quatre jours plus tard sont administrés à notre sujet. Insistance bien superflue car, dès la première injection, les trypanosomes avaient été tués et le mouton complètement guéri, comme l'inoculation le prouva. On reprit son sérum pour en étudier la valeur *in vivo* et *in vitro*, comme préventif et curatif. *In vivo*, et comme préventif, 3 cmc. immunisent un cobaye contre une dose de virus actif inoculé le lendemain. Seul, dans le lot en expérience, un de nos sujets mourut quinze jours après son infection, mais pour une cause autre que l'infection à trypanosomes.

Comme curatif, le même sérum a agi aussi sur les cobayes, du moins, d'une façon provisoire ; chez quelques-uns, au moins pendant quinze jours.

Aucune activité chez le chien et à aucun point de vue.

La pénurie des animaux a interrompu, une fois de plus, la poursuite de nos expériences. Il nous a semblé, toutefois, que l'activité des sérums prélevés sur des malades guéris, grâce au sel organique Fourneau, relevait non point des anticorps encore présents dans ces sérums, mais de la persistance d'une certaine quantité de 309, ainsi que le démontrent ces chiens, qui, un mois après l'injection d'une dose du complexe français, résistent très bien à nos trypanosomes. Il y a donc lieu d'en inférer que l'augmentation de la dose ferait bénéficier les sérums d'une activité plus élevée.

Action du sérum invitro. — Le sérum d'un mouton infecté, puis traité par le 309, ne jouit que d'effets irréguliers. Comme dans le tube témoin, on retrouve dans les tubes citratés dont le sang a été prélevé dans le cœur d'un cobaye infecté, des amas de trypanosomes vivants le troisième jour de la mise en observation de ces tubes. Quant à l'hémolyse qu'on y remarque, elle ne relève que de la présence au sein du sérum de notre mouton, infecté par du sang de cobaye, de ses anticorps-cobaye, la preuve en est fournie par l'examen des tubes renfermant sérum de mouton et sang de cobaye, l'agglutination montre une intensité différente, selon le nombre de gouttes de sérum.

CONCLUSIONS

1° Le médicament 309 Fourneau (Naganol) s'est montré d'une remarquable efficacité dans le traitement de l'infection expérimentale du chien par *Trypanosoma Evansi* (Surra), il est sans action invitro.

2° La dose de 0 gr. 03 par kgr., sans jamais provoquer de phénomène toxique, assure la stérilisation définitive, prouvée par l'inoculation, des chiens infectés que le traitement soit entrepris dès l'inoculation virulente ou seulement quelques jours plus tard, alors que les trypanosomes sont nombreux dans le sang périphérique. Il n'est pas nécessaire de répéter le traitement, une seule dose suffit. La dose de 5 centigrammes par kilogramme est bien supportée, elle agit sûrement ; la dose de 2 centigrammes est à la limite de l'activité, ses effets sont incertains ;

3° L'action préventive du 309 Fourneau n'a pas été moins remarquable. Les animaux traités ont été protégés au moins jusqu'au trente-cinquième jour après l'injection médicamenteuse contre l'inoculation virulente. La dose préventive a été de 10 centigrammes par kilogramme. Des raisons matérielles ont limité nos essais de prévention à deux chiens ;

4^b Les animaux guéris par le traitement conservent une immunité qui dure au moins cinq mois ;

5° Le sérum d'un mouton infecté par *Trypanosoma Evansi*, puis traité par le 309 Fourneau s'est montré doué de propriétés curatives et préventives contre l'infection homologue du cobaye ; le sérum s'est montré sans action contre l'infection du chien, le même sérum est sans action sur les *Trypanosomès invitro* ;

6° L'asuntol fait disparaître rapidement les trypanosomes chez les chiens atteints de Surra, mais employé seul, ce médicament n'a pas assuré une guérison durable ;

7° L'action du sulfarsénol est de même ordre : disparition immédiate des trypanosomes du sang, mais la guérison n'est qu'apparente.

Vu :

Le Doyen,

H. ROGER

Vu :

Le Président,

A. LEMIERRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

LAVERAN A. et MESNIL F. — Trypanosomes et Trypanosomiasés, 1912.

VELU H. et BAROTTE J. — Eléments pratiques de pathologie vétérinaire exotique, 1924.

HUTYRA F. et MAREK J. — Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, 1920.

COURMONT J. et PANISSET L. — Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux, 1914.

FONTAINE et HUGUIER. — Nouveau dict. vétér., 1924.

FGURNEAU E., TREFOUEL et J. VALLÉE. — Recherches de chimiothérapie dans la série du 205 Bayer urées des acides aminolienzoylaminonaphtaléniques, *Annales Institut Pasteur*, T. 98, 1924.

CROSS H.-E. — Experiments on the treatement of Surra in camels. *Mem. Dep. Agric. India. Veter.*, Ser. II, 155 ; 1914.

— The Course that camel Surra runs in ponies, buffaloes and other animals. *Agr. Res. Inst. Pusa. Bull.* N° 99 ; 1921.

HOLMES J.-D.-E. — Treatment of Surra by atoxyl and orpiment. *Journ. Trop. Vet. Sci.*, III, 434, 1908.

— Further experiments on the treatment of Surra with atoxyl and orpiment and other preparations of arsenic. *Journ. Trop. Vet. Sci.* IV 286, 1909.

— The treatment of Surra in horses by means of arsenic and its derivatives. 22 cases of successful treatment. *Journ. Trop. Vet. Sci.* VI, 1910.

LAFONT A. — Aperçu général sur le travail du laboratoire de bactériologie et recherches sur le Surra à Maurice, 7 août 1907 à 1^{er} octobre 1909. Mauritius pp. 21-40. Abstr. in Bull. Sleep. Sick. Bur. II 358.

LEESE A.-S. — Summary of first results of experiments in the treatment of Surra in camels. *Journ. Trop. Vet. Sci.*, V. 57, 1911.

— Somme more successful experiments on the treatment of Surra in the camel recommendation for systematic treatment. *Mem. Agric. India* net for systematic treatment. *Mem. Agric. India* net series 1, 149, 1913.

LINGARD A. — New species of Trypanosoma found in the blood of rats, together with a new metrical method of standardising the measurements of trypanosoma. *Journ. Trop. Vet. Sci.*, I, 5, 19-6.

— Different species of trypanosoma observed in bovines in India. *Journ. Trop. Vet. Sci.* II, 261, 1907

PEASE H.-T. et GAIGER S.-H. — Notes on the duration and course of camel Surra. *Journ. Trop. Vet. Sci.*, III, 427, 1908.

THIROUX A. et TEPPAZ L. — Traitement des trypanosomiasés chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl. *Compte-Rendu Académie des Sciences*, CXLVII, 657, 19-8.

— Traitement des trypanosomiasés chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl ou à l'émétique de potasse. *Ann. Inst. Pasteur*, XXIV, 22-, 1910.

— Traitement du Surra chez le dromadaire par l'orpiment seul ou associé à l'émétique ou à l'atoxyl. *Annales Inst. Pasteur*, XXIV, 234, 1910.

BAERMANN G. — Die Behandlung der Surra mit Bayer 205. *Arch. f. Schiff. Trop. Hyg.* XXVI, 73, 1922.

BALAZET L., LAVIER G. et VELU H. — Traitement d'un cheval douriné par le Bayer 205. *Ann. Parasit. Hum. et Comp.* 1, 70, 1923.

BRUMPT E. et LAVIER G. — Mode d'action du Bayer 205 sur divers hématozoaires : Trypanosomes, piroplasmés, theilerias, anaplasmes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XV, 613, 1922.

HAENDEL L. et K.-W. JOETTEN. — Ueber chemotherapeutische versuche mit Bayer 205 einem neuen trypanoziden Mittel von besondren Wirkung Berlin, *Klin. Woch.* LVII, 821, 1920.

MAYER M. — Richtlinien für die Anwendung von Bayer 205 bei Trypanosomen Krankheiten. *Arch. für Schiff. Trop. Hyg.* XXVI, 33, 1922.

TANON L. et JAMOT E. — Essai de traitement de la maladie du sommeil au Cameroun par le Bayer 205. Action sur les parasites. Action sur les reins et le foie, *Ann. parasit. hum. et comp.* II, 327, 1924.

VAN DED BRANDEN F. et VAN HOOFF. — Le Bayer 205 dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.* IV, 205, 1924.

VAN SACEGHEM. — Le 205 Bayer (Naganol) et le traitement des trypanosomiasés animales. *C. R. Soc. Biologie.* XCIX, 1452, 1924.

— Contribution à l'étude du 309 Fourneau dans les trypanosomiasés animales. *Bull. Société Path. Exotique.* XVIII, 453, 1925.

EDWARDS J.-T. — The chemotherapy of Surra of horses and cattle in India. *Journ. Path. and Therap.* XXXIX, page 83, 1926.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION.....	13
SURRA	17
Gravité.	19

Espèces atteintes

Equidés (Cheval, Mulet, Ane).....	23
Bovins	25
Chameaux	27
Eléphants.....	27
Porcs.....	28
Chiens... ..	28
Chats.....	31
Ovins	31
Caprins.....	32
Lapins.. ..	33
Cobayes	33
Souris et Rats	34
Autres espèces réceptives.....	35

Traitements utilisés

Traitements préventifs.....	37
Traitements curatifs.....	38

*Le 205 Bayer et le 309 Fourneau au point de vue
de la Chimie*

	PAGES
Le 309 Fourneau	46
Emploi du 309 dans quelques trypanosomiasés natu- relles et expérimentales.....	48

Recherches personnelles

Traitement du Surra chez le chien	53
Première série d'expériences.....	53
Deuxième série d'expériences.....	55
Emploi du 309 au titre préventif.....	56
Autres médicaments	57
Action du 309 <i>invitro</i>	58
Action du sérum <i>invivo</i>	58
Action du sérum <i>invitro</i>	60
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE.....	63
